

## 症例報告

### 小児の胆管拡張型膵・胆管合流異常切除例に発癌関連遺伝子 HDAC が高発現していた 1 例

森 大 樹, 石 橋 広 樹, 久 山 寿 子, 居 村 暁, 森 根 裕 二,  
佐 藤 宏 彦, 宇都宮 徹, 島 田 光 生

徳島大学病院消化器・移植外科

(平成23年3月15日受付)

(平成23年3月25日受理)

膵・胆管合流異常は解剖学的に膵管と胆管が十二指腸壁外で合流し、膵液と胆汁の相互逆流により、さまざまな病態を惹起するとともに胆道癌の発生母地ともなる。膵・胆管合流異常は胆管拡張型と非拡張型とに大別され、発癌の観点から胆管拡張型では分流手術（肝外胆管切除術＋肝管空腸吻合術）を施行するのが一般的とされているが、胆管非拡張型においては胆嚢摘出術のみでよいとする施設と分流手術が必要とする施設があり、術式選択に統一された見解は得られていないのが現状である。また、ヒストンのアセチル化・脱アセチル化は遺伝子の重要な転写制御機構のひとつで、その異常は発癌につながり、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）が発癌ポテンシャルを有している。今回当科で分流手術を施行した小児の胆管拡張型膵・胆管合流異常症例において、切除標本での胆嚢粘膜、胆管粘膜に HDAC は高発現しており、発癌のポテンシャルが示唆された。膵・胆管合流異常に対する術式選択については未だ確立されたものはないが、今回のように小児の症例でも発癌のポテンシャルを有する場合がある。以上より、小児の胆管拡張型の膵・胆管合流異常例に対しては、やはり分流手術が必要であると思われるが、胆管非拡張型も含めて今後の症例の蓄積が必須であると考えられた。

#### はじめに

通常、胆管と膵管は括約筋の作用が及ぶ十二指腸壁内で合流し共通管を形成するが、膵・胆管合流異常（以下、

合流異常）は解剖学的に膵管と胆管が十二指腸壁外で合流する先天性の形成異常である<sup>1)</sup>。比較的な疾患であるが、膵液と胆汁の相互逆流により胆道もしくは膵にさまざまな難治性の病態を引き起こすと同時に、癌合併が重要な問題となる。

合流異常に合併する胆道癌の発癌メカニズムには、膵液の胆道系への逆流により膵液中のホスホリパーゼ A2 が胆汁と混和すると強力な細胞毒性をもつリゾチンなどが産生され、その結果、慢性炎症に伴う胆道の粘膜上皮障害と修復が繰り返され<sup>2)</sup>、hyperplasia を主体とする粘膜上皮の変化や DNA の突然変異などを介してジェネティックあるいはエピジェネティックな変異の集積として最終的に癌化するとされている<sup>3,4)</sup>。

実際には、胆管拡張型合流異常では胆嚢癌を高率に発症するが胆管癌も頻度は少ないものの発症するため、分流手術（肝外胆管切除術＋肝管空腸吻合術）を施行するのが一般的とされている<sup>5)</sup>。しかし、胆管非拡張型合流異常においては胆管癌発症のリスクが少ないなどの観点から胆嚢摘出術のみでよいとする施設と胆管拡張型合流異常と同様に胆管癌のリスクは無視できないとして分流手術が必要とする施設があり、未だ意見の一致をみていないのが現状である<sup>6)</sup>。

また、エピジェネティックな修飾としてあげられるのが、DNA メチル化およびクロマチン（DNA と蛋白質の複合体）を構成する多種類の蛋白質の翻訳後修飾であり、後者の代表がヒストン蛋白のアセチル化である。ヒストンのアセチル化・脱アセチル化は遺伝子の重要な転

写制御機構のひとつで、この異常は癌の発症にも関与している<sup>7)</sup>。ヒストンのアセチル化状態を決めるのは、それぞれ拮抗する作用をもつヒストンアセチル化酵素 (histone acetyltransferase: HAT) とヒストン脱アセチル化酵素 (Histone deacetylase: HDAC) のバランスである<sup>8)</sup>。そのバランスが HDAC に傾くとヒストンが脱アセチル化状態になり、癌抑制遺伝子の転写は不活性化される方向に傾き、その結果、癌細胞の増殖や癌細胞へのアポトーシス誘導の抑制が促され発癌に働くとされている<sup>7)</sup>。つまり、HDAC は、発癌や腫瘍血管新生に関与すると言われており、癌抑制遺伝子の不活性化や癌細胞へのアポトーシス誘導の抑制などを通して、発癌のポテンシャルマーカーとして知られている。当科においても Barrett 食道上皮において、HDAC の発癌ポテンシャルを今までに報告してきた<sup>9)</sup>。

今回、小児の胆管拡張型脾・胆管合流異常の 1 切除例において、発癌関連遺伝子である HDAC が高発現していた症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

症例：2 歳，女児

既往歴：特記事項無し

家族歴：特記事項無し

分娩歴：38 週 4 日，2986g，特記事項無し

現病歴：嘔吐をきたし，近医受診され制吐剤と整腸剤を処方されたが，症状改善認められないため再受診された。腹部超音波検査で 85×6×84mm 大の嚢胞性腫瘍を認めため，精査加療目的にて当科に紹介され，同日入院となった。

入院時現症：身長 85.2cm，体重 12.3kg，体温 36.7 度，上腹部に腹部腫瘍を触知した。

入院時血液検査所見：白血球 7900/ $\mu$ l，血色素量 12.9g/dl，血小板  $27.2 \times 10^4$ / $\mu$ l，AST 161U/L，ALT 126U/L，T-Bil 1.5mg/dl，PT 16.2sec (PT 活性 66.4%)，AMY 58U/L，CRP 0.96mg/dl。B 型肝炎ウイルスマーカー陰性，HCV 抗体陰性であった。

腹部超音波検査所見：総胆管から肝内胆管にかけて胆管の著しい拡張を認めた。

DIC-CT：造影剤の胆管内への流出を認めなかった。

MRCP (図 1)：著名に拡張した総胆管を認めたが，脾

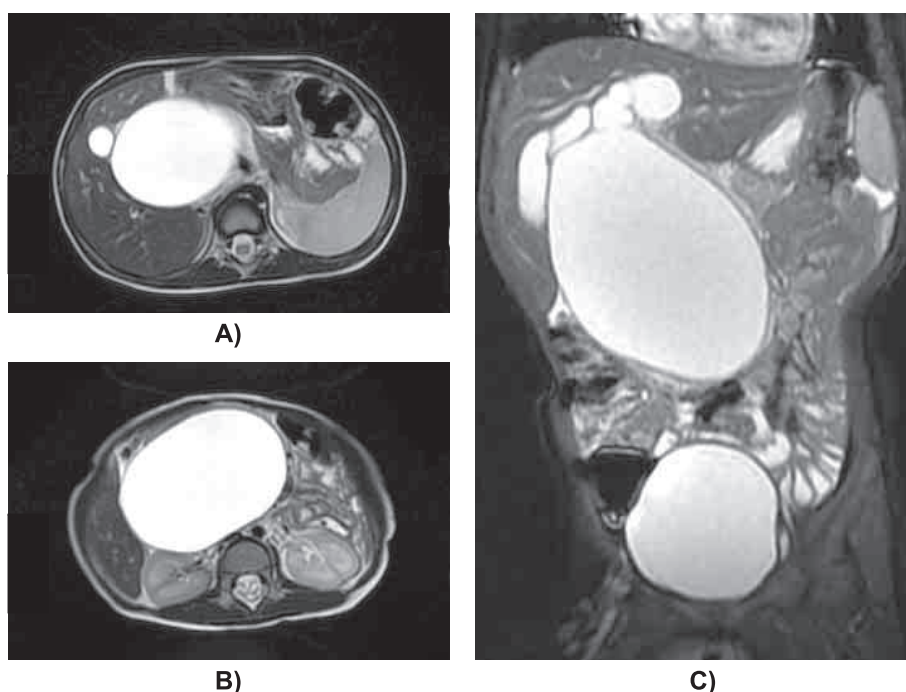


図 1：入院時 MRCP 検査

A) 横断面：著名な総胆管の拡張を認めた。

B) 横断面：著名な総胆管の拡張を認め，周囲臓器への圧排を認めた。

C) 縦断面：著名な肝内胆管と総胆管の拡張を認め，周囲臓器への圧排を認めた。

管・共通管は描出されなかった。

総胆管ドレナージ術：精査を行うも下部胆管が描出されず，合流形態は不明であり，また閉塞性黄疸を認めていたため，総胆管ドレナージ術を施行した。

胆道造影（図2）：下部胆管は閉塞し，合流部へは造影剤の流入を認めず，拡張腸管への流出も認めなかった。

手術術式：肝外胆管切除術＋肝管空腸吻合術（Roux-en-Y 再建）を施行した。

手術所見（図3）：肉眼的に拡張した総胆管を確認した。

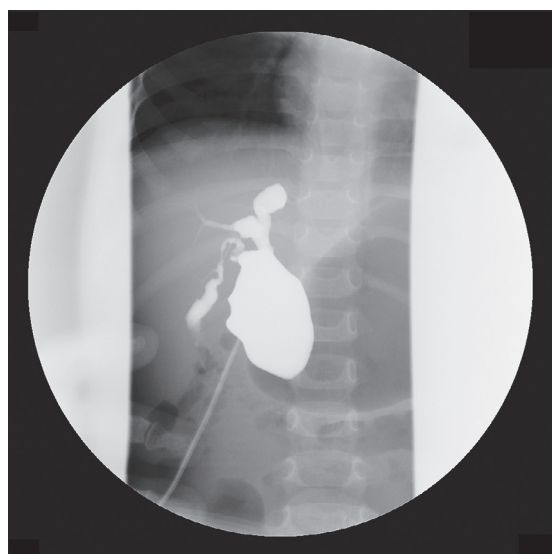


図2：胆道造影

下部胆管は閉塞し，膵・胆管合流部へは造影剤の流入を認めず，拡張腸管への流出も認めなかった。



図3：手術所見

肉眼的に拡張した総胆管と下部胆管の狭窄を認めた。

術中胆道造影（図4）：狭窄した下部胆管から術中胆道造影を施行すると，共通管の拡張と共通管内の蛋白栓を認め，また膵・胆管合流異常も認めた。

病理組織学的検査所見：胆嚢粘膜に腸上皮化生や過形成性変化はみられず，異型性も認めなかった。総胆管壁は最大5mmまで線維性に肥厚していた。胆管粘膜は一部の上皮に軽度核異型や極性の乱れを伴う低乳頭状の増生がみられ，atypical hyperplasia が認められるが，それ以外の部位には腸上皮化生や過形成性変化は認めなかった。

免疫組織学的検査所見（図5）：HDAC は胆嚢粘膜に高発現していた。また，胆管粘膜にも高発現していた。

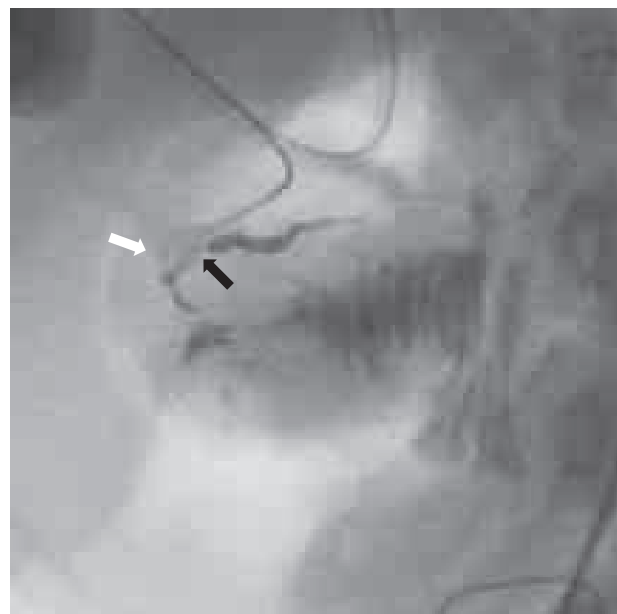


図4：術中胆道造影検査

拡張した共通管とその共通管内の蛋白栓を認め（白矢印），膵・胆管合流異常も認めた（黒矢印）。

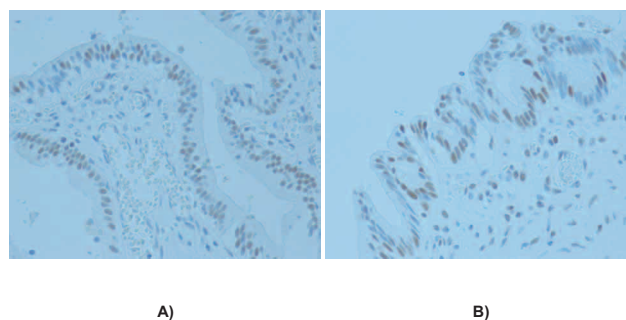


図5：切除標本における胆道粘膜の HDAC 免疫組織学的染色

A) 胆嚢粘膜において HDAC の高発現を認めた。

B) 胆管粘膜において HDAC の高発現を認めた。

## 考 察

膵・胆管合流異常症における本邦第1例目の報告は1916年のKoizumi・Kodamaら<sup>10)</sup>による膵・胆管合流異常を合併する先天性胆道拡張症であるが、その後はいくつかの症例報告が散見されるにとどまっていた。1969年にBabbitら<sup>11)</sup>が先天性胆道拡張症例における膵・胆管合流部の直接造影により、「胆管拡張は膵液の胆管内逆流に起因する」との疾患概念を提唱したことにより、膵・胆管合流異常症が広く普及するに至り、現在の合流異常診断の定義は、「膵管と胆管の合流部が十二指腸壁外にて合流する先天奇形」で、膵液と胆汁の混和を防いでいるOddi括約筋機能が及ばないこととしている<sup>12)</sup>。しかしながら放射線画像により膵・胆管合流部が十二指腸壁外で合流することを確認することは容易でなく、一般的に共通管長が4-5mmと報告<sup>13,14)</sup>されていることから、成人10mm以上、小児5mm以上の共通管長であれば合流異常と診断することが多い。

合流異常の病態の要因は、このOddi括約筋機能の及ばない共通管を介した圧勾配による膵液と胆汁の相互逆流につきる。特に膵管内圧が胆管内圧より高いことによる膵液の胆道内逆流により胆道粘膜傷害を引き起こす。さらに膵液と胆汁の混和物の停滞は、胆管もしくは膵に炎症や結石形成によるさまざまな病態を引き起こすとともに、胆道癌の発生率をも増加させる<sup>15)</sup>。合流異常に合併する胆道癌の詳細な発癌メカニズムには、膵液と胆汁の混和、うっ滞、あるいは感染胆汁によって生じる胆汁酸の変性物質により、胆道粘膜の荒廃をきたし、発癌に関与すると提唱されている。なかでも膵液中に含まれるホスホリパーゼA2が胆汁と混和すると容易に活性化されて、胆汁中のレシチンを遊離脂肪酸と強力な細胞毒性があるリゾレシチンに加水分解し、胆道上皮に障害を与え、破壊と修復が繰り返され、過形成、化生、異形成などのさまざまな上皮の変化をもたらす、DNAの突然変異などを介してジェネティックあるいはエピジェネティックな変異の集積として最終的に癌化するというhyperplasia-atypical hyperplasia-carcinoma sequenceの説が有力である<sup>3,4)</sup>。

合流異常の発生頻度に関しては、対象とする母集団により異なって報告されている。1980～1984年に施行された133施設のアンケートによると12,399人の肝胆道系疾患手術例全体のうち3.3% (414人) が合流異常症を有し、胆嚢癌症例の10.4% (80/769人)、胆管癌症例の4.4%

(32/735人) が合流異常を合併すると報告されている<sup>16)</sup>。一方、ERCPを施行された27,079例の検討では0.03%が合流異常を有していると報告されている<sup>17)</sup>。さらに、合流異常における癌合併頻度に関しては、胆道癌の合併頻度は拡張型・成人が21.6% (215/997例) で非拡張型・成人が42.4% (218/514例) と、高率に胆道癌を合併していた<sup>18)</sup>。小児例は拡張型における胆管癌1例 (11歳) のみ<sup>19)</sup>で、非拡張型に小児癌合併例は認められなかったが、厚生労働省の人口動態統計による胆道癌の罹患率が人口100,000人あたり14.1人 (0.0141%) であることを考慮すると、膵・胆管合流異常における胆道癌では1,000～3,000倍の高危険率となる<sup>20)</sup>。

胆道癌合併例における癌局在の割合は拡張型・成人では胆嚢癌62.3%、胆管癌32.1%、胆嚢+胆管癌4.7%で、非拡張型・成人では胆嚢癌88.1%、胆管癌7.3%、胆嚢+胆管癌4.1%であった<sup>18)</sup>。胆管拡張の有無に関係なく、胆嚢癌の合併が最も高頻度で、非拡張型では胆管癌の頻度は比較的低率であった。非癌合併例も含めた成人例全体における癌合併率は拡張型では胆嚢癌13.4%、胆管癌7.0%、胆嚢+胆管癌1.0%で、非拡張型では胆嚢癌37.4%、胆管癌3.1%、胆嚢+胆管癌1.8%となり<sup>18)</sup>、最も低率である非拡張型胆管癌合併率でも200倍以上の高危険率となる<sup>20)</sup>。

これらのことから合流異常は胆管拡張の有無に関わりなく高率な胆道癌の癌発生母地で、特に胆嚢癌合併に注意する必要がある。しかしながら、比較的低頻度と考えられている非拡張型における胆管癌合併にも注意を払う必要があると考えられる。

今回の症例において、われわれは合流異常の胆道粘膜上皮における発癌機構についてエピジェネティックな遺伝子変異に注目して検討をおこなった結果、HDACが合流異常症例の胆嚢・胆管粘膜に過剰発現していることを確認した (図4)。このヒストンのアセチル化・脱アセチル化の過程での異常は発癌に関与し<sup>7)</sup>、HDACが過剰発現するとヒストンの脱アセチル化状態が誘導され、癌抑制遺伝子の転写の不活性化を介して発癌に働くと考えられている<sup>8)</sup>。このように発癌のポテンシャルマーカであるHDACの過剰発現からも分かるように、合流異常における胆道粘膜上皮は胆嚢・胆管ともに癌発生母地となりうると考えられ、発癌に関するさらなる研究により胆管非拡張型における胆管切除の是非についても、一定の見解が得られる可能性があると思われる。

## 結 語

以上より、胆管拡張型の膵・胆管合流異常症例は発癌のポテンシャルを有している可能性があると考えられる。今後は症例を増やしてHDACを含めた発癌関連遺伝子発現の検討を進め、発癌のポテンシャルから見た適切な術式選択を提唱したい。

## 文 献

- 1) The Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction (JSPBM): The Committee of JSPBM for Diagnostic Criteria. Diagnostic criteria of pancreaticobiliary maljunction. *J. Hepato-Biliary-Pancr. Surg.*, 1: 219-221, 1994
- 2) 神澤輝美: 膵液胆道. 胆汁膵管逆流現象の臨床と病態. *胆道*, 21: 497-505, 2007
- 3) Shimada, K., Yanagisawa, J., Nakayama, F.: Increased lysophosphatidylcholine and pancreatic enzyme content in bile of patients with anomalous pancreaticobiliary ductal junction. *Hepatology*, 13: 438-444, 1991
- 4) Tsuchida, A., Itoi, T.: Carcinogenesis and chemoprevention of biliary tract cancer in pancreaticobiliary maljunction. *World J. Gastrointest. Oncol.*, 2: 130-135, 2010
- 5) 森根裕二, 島田光生, 高松英夫, 田代征記: 全国集計からみた拡張型膵・胆管合流異常の特徴と胆道癌発生頻度. *胆と膵*, 29: 931-937, 2008
- 6) 大内田次郎, 千々岩一男, 旭吉正秀, 今村直哉 他: 胆管非拡張型の膵・胆管合流異常においては胆管切除の必要性はないか? *肝胆膵*, 58: 69-76, 2009
- 7) Johnstone, R. W.: Histone-deacetylase inhibitors: novel drugs for the treatment of cancer. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 1: 287-299, 2002
- 8) Bergerf, S. L.: Histone modifications in transcriptional regulation. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 12: 142-148, 2002
- 9) 宮谷知彦, 栗田信浩, 西岡将規, 宮本英典 他: Barrett 上皮の malignant potential に関する研究. *日本消化器病学会雑誌*, 104: 580, 2007
- 10) Kozumi, K., Kodama, T.: A case of cystic dilatation of the common bile duct and etiology of the disease. *Tokyo Med. J.*, 30: 1413-1423, 1916 (in Japanese)
- 11) Babbitt, D. P.: Congenital choledochal cysts: new etiological concept based on anomalous relationships of the common bile duct and pancreatic bulb. *Ann. Surg.*, 12: 231-240, 1969
- 12) The Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction (JSPBM), The Committee of JSPBM for Diagnostic Criteria: Diagnostic criteria of pancreaticobiliary maljunction. *J. Hepato-Biliary-Pancr. Surg.*, 1: 219-221, 1994
- 13) 日本膵・胆管合流異常研究会診断基準検討委員会: 膵・胆管合流異常の診断基準 (案). *胆と膵*, 8: 115-118, 1987
- 14) Dowdy, G. S., Waldron, G. W., Brown, W. G.: Surgical anatomy of the pancreaticobiliary ductal system. *Arch. Surg.*, 84: 229-246, 1962
- 15) Tashiro, S., Imaizumi, T., Ohkawa, H., Okada, A., *et al.*: Pancreaticobiliary maljunction: retrospective and nationwide survey in Japan. *J. Hepato-Biliary-Pancr. Surg.*, 10: 345-351, 2003
- 16) Hasumi, A., Matsui, H., Sugioka, A., Uyama, I., *et al.*: Precancerous conditions of biliary tract cancer in patients with pancreaticobiliary maljunction: reappraisal of nationwide survey in Japan. *J. Hepato-Biliary-Pancr. Surg.*, 7: 551-555, 2000
- 17) Yamao, K., Mizutani, S., Nakazawa, S., Inui, K., *et al.*: Prospective study of the detection of anomalous connection of pancreatobiliary ducts during routine medical examinations. *Hepatogastroenterology*, 43: 1238-1245, 1996
- 18) 森根裕二, 島田光生, 久山寿子, 高松英夫 他: 全国集計からみた先天性胆道拡張症, 膵・胆管合流異常の胆道癌発生率とその特徴. *胆と膵*, 31: 1293-1299, 2010
- 19) Tanaka, S., Kubota, M., Yagi, M., Okuyama, N., *et al.*: An 11-year-old male patient demonstrating cholangiocarcinoma associated with congenital biliary dilatation. *Journal of Pediatric Surgery*, 41: E15-E19, 2006
- 20) Matsuda, T., Marugame, T., Kamo, K., Katanoda, K., *et al.*: The Japan Cancer Surveillance Research Group.: Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2003: based on data from 13 population-based cancer registries in the Monitoring of Cancer Incidence in

Japan (MCIJ) project. Jap. J. Clin. Oncol., 39 : 850-858, 2009

## *Infant biliary dilatation type pancreaticobiliary maljunction with the high expression of histone deacetylase : report of a case*

*Hiroki Mori, Hiroki Ishibashi, Hisako Kuyama, Satoru Imura, Yuji Morine, Tohru Utsunomiya, and Mitsuo Shimada*

*Department of Digestive Surgery and Transplantation, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Pancreaticobiliary maljunction (PBM) is the congenital malformation that the junction of the pancreatic and bile ducts is located outside of the duodenal wall anatomically, so sphincter function preventing to mix the bile and pancreatic juice does not act. In PBM, the mutual reflux of bile and pancreatic juice induces various diseases and becomes the cause of biliary tract cancer generation. PBM is divided into PBM with the biliary dilatation and PBM without the biliary dilatation. From the perspective of carcinogenesis, surgery to separate the pancreatic juice and bile by excision of extrahepatic biliary tract and hepaticojejunostomy is commonly performed in the former, the treatment of the latter is controversial, for instance ; the only cholecystectomy should be performed and excision of extrahepatic biliary tract is unnecessary or excision of extrahepatic biliary tract and hepaticojejunostomy should be done. In addition, histone acetylation and histone deacetylation is one of the important regulatory mechanism of gene transcription, the error of the balance between histone acetyltransferase (HAT) and histone deacetylase (HDAC) leads to carcinogenesis. In other words, HDAC has a carcinogenic potential. Overexpression of HDAC was found in the both resected gallbladder and bile duct mucosa of infant PBM patient with the biliary dilatation performed the excision of extrahepatic biliary tract and hepaticojejunostomy in our department. Appropriate treatment for PBM has not been established yet, but even infant case with PBM has carcinogenesis potential just like this case. In conclusion, further accumulation of cases including PBM without the biliary dilatation was thought to be essential though the excision of extrahepatic biliary tract and hepaticojejunostomy still seems to be required for infant PBM patient with the biliary dilatation.

Key words : pancreaticobiliary maljunction, biliary dilatation, biliary tract cancer, histone deacetylase